在应激和某些疾病条件状态下猪肠道差异蛋白质表达的研究进展

吕定红[1,2], 熊　霞[2,*], 王小城[2], 杨焕胜[1], 李建中[1], 印遇龙[1,2*]

（1. 湖南师范大学生命科学学院，动物营养与人体健康实验室，长沙 410006；

2. 中国科学院亚热带农业生态研究所，中国科学院亚热带农业生态过程重点实验室，长沙 410125）

摘　要：肠道不仅是营养物质消化吸收的主要器官，也是机体最大的免疫器官。蛋白质是生命活动的执行者，肠道功能的改变通常伴随着蛋白质表达、修饰或稳定性的改变。近年来，随着蛋白质组学技术的蓬勃发展，蛋白质组学在动物科学领域被广泛应用。本文主要围绕在应激或和某些疾病条件状态下猪肠道差异蛋白质表达的研究进展进行简要阐述。

关键词：猪；蛋白质组学；肠道；应激；疾病

中图分类号：Q51　文献标识码：A　文章编号：

蛋白质组学是研究某物种、个体、器官、组织或细胞内全部蛋白质（包括蛋白质表达水平、翻译后修饰和蛋白质间的相互作用等）动态变化（包括蛋白质表达水平、翻译后修饰和蛋白质间的相互作用等）过程的一门学科[1-2]。蛋白质分离与鉴定是蛋白质组学研究中的两 2 个关键步骤。蛋白质分离技术主要以二维色谱、二维毛细血管电泳、液相色谱-毛细管电泳为主[3]。除了传统的 Edman 降解法和氨基酸组成分析法在蛋白质鉴定中的使用，质谱分析技术由于其灵敏、准确、高通量以及自动化等特点成为当前蛋白质组学技术的支柱[4]。同位素标记亲和标签技术由于其灵敏度和准确性高，也成为蛋白质组学研究技术中的核心[5]。蛋白质是生理功能执行者，在机体中进行高通量蛋白质组学筛选是快速鉴别蛋白质图谱的重要途径[6]。目前，蛋白质组学技术已经广泛应用于生命科学研究中。

肠道是机体消化吸收的主要器官与，也是最大的免疫器官，在营养物质吸收和防御外来

收稿日期：2016-05-18

基金项目：国家自然科学基金（31330075，31572420，31301988，31272261，31402089）

作者简介：吕定红（1992—）女，湖南永州人，硕士研究生，研究方向为动物营养与健康养殖。E-mail：541330745@qq.com

*通信作者：熊　霞，副研究员，E-mail：xx@isa.ac.cn；印遇龙，研究员院士，博士生导师，E-mail：yinyulong@isa.ac.cn

带格式的：字体：Times New Roman，五号，非加粗，(国际) 宋体
带格式的：字体：Times New Roman，五号，非加粗，(国际) 宋体
带格式的：行距：固定值 25 磅
带格式的：字体：Times New Roman，五号，非加粗，(国际) 宋体
带格式的：字体：Times New Roman，五号，非加粗
带格式的：字体：Times New Roman，五号，非加粗
带格式的：字体：(国际) Times New Roman
带格式的：居中，行距：固定值 25 磅
带格式的：行距：固定值 25 磅
带格式的：字体：(国际) Times New Roman
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的：字体颜色：自动设置
带格式的：字体颜色：自动设置
带格式的：字体颜色：自动设置
带格式的：字体颜色：自动设置
带格式的：字体：非加粗，字体颜色：自动设置，(国际) 宋体
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的：字体：(国际) Times New Roman

病原体等方面起着重要的作用[7]。而且，肠道本身也参与~~日~~饲粮营养成分的代谢[8]。因此，肠道健康不仅直接影响动物对营养物质的摄取，也影响肠外组织器官对~~日~~饲粮营养成分的利用。在现代化养殖生产中，许多因素会导致动物机体产生应激甚至疾病，使肠上皮细胞内产生大量有毒活性氧代谢产物，造成~~肠粘膜~~肠黏膜损伤[9]。而肠道结构完整性和功能的损坏转而又会威胁到机体的性能和健康[10]。因此，缓解应激反应和维持肠道健康是动物生产研究中的关键问题。应用蛋白质组学获取动物机体应激或某些疾病状态下肠道蛋白质变化~~信息~~（表达、修饰或稳定性等）信息，可以深入了解肠道结构和代谢变化，为后续调控研究提供理论依据。猪不仅是人类获得蛋白质营养物质的主要来源，也是重要的模式器官动物。本文~~重点~~主要对近年来在应激和某些疾病状态下猪~~在应激和某些疾病条件下~~肠道差异蛋白质表达的研究进展进行简要阐述。

1 热应激(heat stress,HS)下猪肠道蛋白质表达变化

HS 会导致机体呼吸率和体温显著增加~~、~~，可抑制机体生长、降低~~机体~~生长性能[11]。肠道是动物机体对 HS 高度敏感的器官之一，HS 会损伤肠道完整性以及导致功能障碍，从而影响动物的生长性能，导致高发病率和死亡率[12]。HS 对肠道的影响涉及到基因和蛋白质等分子水平的表达变化。因此，对 HS 下肠道组织进行差异蛋白质表达分析，以此来揭示 HS 所引起的肠道损伤与功能障碍等生理反应机理，可为改善 HS 下的管理措施提供理论依据。

1.1 HS 对肠道结构完整性相关蛋白质表达的影响

HS 会对猪肠道结构造成损伤[13]。Pearce 等[14]研究表明，在 HS 环境下，虽然没有影响紧密连接相关蛋白质的表达，但多种与细胞结构完整性以及信号通路有关的蛋白质表达丰度都发生了变化。波形蛋白（~~Vimentin~~vimentin）是一种与细胞迁移有关的中间丝蛋白，与其他微丝共同构成细胞骨架[15]。有研究报道，HS 会使 ~~Vimentin~~vimentin 表达上调，进而可能改变肠道的完整性[16]。另外，丝切蛋白（cofilin）是一种肌动蛋白解聚因子，具有调节肌动蛋白的聚合的作用，能使微丝解聚。Nagumo 等[17]发现，与温度适中(thermal neutral，TN)条件相比，HS 下回肠中的 cofilin 会发生去磷酸而导致含量减少，而 cofilin 去磷酸会损伤肠道完整性。并且，HS 下，细胞骨架蛋白钙调理蛋白（calponin）的表达也发生了变化，HS 会使 calponin-1 的表达丰度减少。Calponin 是肌球蛋白的 ATP 酶活性的钙结合剂，会降低平滑肌的结合能力。因此，减少 Calponin 可以促进平滑肌的收缩，同时，肌球蛋白的 ATP 酶

带格式的：行距：固定值 25 磅
带格式的 ...
带格式的 ...
带格式的 ...
带格式的 ...
带格式的：默认段落字体，字体：（默认）Times New Roman，五号，字体颜色：自动设置，（国际）宋体，图案：清除
带格式的 ...
带格式的 ...

活性会被抑制[18]。此外，HS 也会导致肠道通透性发生变化。Pearce 等[18]通过对比猪肠道在 HS 和 TN 下 24 ~~小时~~ h 后的蛋白质表达变化，结果发现，在 HS 下，回肠和结肠中跨膜电阻显著减少~~(P＜0.05)~~，肠道完整性受到损伤。并且，肠道的渗透率也随肌球蛋白轻链激酶和酪蛋白激酶 II-α 表达的增加而提高。之后，Cui 等[10]对 HS 下 3 周后的猪空肠~~粘膜~~黏膜进行蛋白质组学分析，通过双向凝胶电泳(2-DE)共检测到 992 个蛋白质点，再由基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱~~基质辅助激光解析串联飞行时间质谱~~(matrix-assisted laser desorption/ionization~~resolution tandem~~ time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF~~/TOF~~ MS)鉴定发现有 53 个差异表达的蛋白质，其中 18 个差异表达蛋白质与细胞结构和能动性的变化有关。

1.2 HS 对肠道代谢相关蛋白质表达的影响

热应激会导致多种与代谢有关的蛋白质表达下调。异柠檬酸脱氢酶(IDH)是三羧酸循环（TCA）~~Krebs 循环~~中的关键酶，除了在 TCA ~~循环~~中的作用，IDH 还能产生促进缺氧诱导因子-1α（HIF1~~-1~~-α）羟基化和活化作用所~~必须~~必需的 2-酮戊二酸[19]。而 HS 会导致 IDH 的~~含量~~活性~~的~~急剧下降~~.~~；同时，在 HS 影响下，会导致与糖酵解有关的酶的表达下调，如二磷酸果糖醛缩酶、烯醇化酶以及 3-磷酸甘油醛脱氢酶。Pearce 等[14]在研究中发现，与 TN 相比，HS 会导致代谢酶表达丰度发生显著变化~~(P＜0.05).~~，其中线粒体中异柠檬酸脱氢酶的表达丰度减少 200%、甘油醛-3-磷酸脱氢酶的表达丰度减少 4%以及果糖-1,6-二磷酸醛缩酶的表达丰度减少 11%。同样，Cui 等[10]研究表明，HS 下，与 TCA 循环、电子传递链~~、~~以及氧化磷酸化有关的蛋白质的表达下调，这表明 HS 会破坏能量代谢。此外，Pearce 等[18]对 HS 下肠道中葡萄糖转运和血糖水平进行分析，结果发现，HS 下回肠中的血糖水平偏高，同时，Na^+/K^+ATP 酶活性增加，钠葡萄糖协同转运载体-1(SGLT-1)的蛋白质表达丰度没有发生改变，但是回肠中葡萄糖转运载体-2(GLUT-2)的蛋白质表达丰度有所增加，这可能与 HS 下葡萄糖转运速率加快有关。~~从而~~由此可知，HS 会导致肠道内许多酶的~~含量及~~活性发生改变，进而影响肠道代谢。

1.3 HS 对氧化应激相关蛋白质表达的影响

热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)在抑制细胞凋亡、控制细胞增殖和分化、信号转导以及耐热性等方面扮演着重要角色，是应激反应中至关重要的蛋白质[20]。在 HS 下，猪回肠和结肠中 HSP70 的表达丰度都有所增加[7]。Pearce 等[14]研究也表明，与 TN 相比，HS 会

带格式的
带格式的
带格式的
域代码已更改
域代码已更改
域代码已更改
带格式的: 字体: (默认) Times New Roman, (中文) 宋体, 五号, 字体颜色: 自动设置, (国际) 宋体, 图案: 清除
带格式的: 字体: (国际) 宋体
带格式的: 字体: (国际) 宋体
带格式的
带格式的: 字体: (国际) Times New Roman
带格式的: 字体: (国际) Times New Roman
带格式的
带格式的
带格式的: 字体: (默认) Times New Roman, 五号, 字体颜色: 自动设置, (国际) 宋体, 图案: 清除
带格式的: 字体: (国际) 宋体
带格式的: 默认段落字体, 字体: (默认) Times New Roman, 五号, 字体颜色: 自动设置, (国际) 宋体, 图案: 清除
带格式的
带格式的: 字体: Times New Roman, 五号, 字体颜色: 自动设置, (国际) 宋体, 图案: 清除
带格式的: 字体: Times New Roman, 五号, 字体颜色: 自动设置, (国际) 宋体, 图案: 清除
带格式的: 字体: (国际) 宋体
带格式的: 字体: (国际) 宋体
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的: 字体: (国际) Times New Roman
带格式的
带格式的: 字体: (国际) 宋体
带格式的
带格式的
带格式的

导致回肠中 HSP27、HSP65、HSP70 和 HSP90-α 的表达上调。Yu 等[21]通过分析了 HS 下 3 猪空肠中的蛋白质表达的变化，结果发现，HSP27、HSP70 以及 HSP90 的表达丰度都增加。同样，类似的研究也证实了 HS 会导致 HSP70 蛋白表达丰度的增加[7]。另外，抗氧化在疾病以及防御入侵病原体中起着重要的作用，HS 下会诱发氧化应激[22]。研究表明，HS 下会导致过氧化物氧化还原酶 1（Peroxiredoxinperoxiredoxin-1）的表达下调[23]，而过氧化物氧化还（Peroxiredoxinsperoxiredoxins）能控制和减少细胞因子诱导的过氧化氢物、脂质氢过氧化的产生[24]。此外，HS 还会导致肠道内缺氧[25]，缺氧诱导因子(HIFs)是转录调节因子，包括 HIF1-α、HIF2-α、HIF3-α，对维持体内氧平衡起着关键作用。目前研究显示，HS 下肠道中表达上调[18]。

HS 会增加上调仔猪肠道 HSP 的表达，诱发机体氧化应激反应，导致肠道内缺氧。仔猪 HS 状态下肠道参与糖酵解和 TCA 循环的关键代谢酶以及维持细胞结构完整性和细胞迁移相关的蛋白质的表达下降。此外，短期暴露于高热环境下也会导致肠道渗透率和调节紧密连接蛋白复合物表达的关键激酶活性的增加升高[18]。因此，渗透应激、组织缺氧和炎症是导致 HS 肠道病理状态的主要因素。

2 仔猪断奶应激时肠道蛋白质表达变化

仔猪断奶期间由于营养和环境发生了显著变化，会引起采食量下降,、生长速度降低等问题。仔猪断奶会导致肠道结构和功能受损，从而诱发应激反应。断奶应激涉及到肠道内能量代谢、氧化反应以及细胞凋亡等相关通路的改变[26]。Ren 等[27]通过在蛋白质限制的饲粮中添加游离氨基酸，再利用 2-DE 和质谱（MS）技术对断奶仔猪空肠进行蛋白质组学分析，找到 16 个差异表达蛋白质，这些差异蛋白质主要参与应激、免疫和碳水化合物代谢等过程。而补充游离氨基酸能导致空肠 HSP60 的表达下调。因此，在低蛋白质饲粮中通过补充氨基酸可改善肠道营养的吸收与转运、肠道健康以及粘膜黏膜免疫，从而促进提高断奶仔猪的日增重。谷氨酰胺作为一种常见的游离氨基酸，在维持肠道粘膜黏膜结构与功能正常以及信号转导方面扮演着重要的作用。Lin 等[28]通过外源添加谷氨酰胺，研究其对断奶仔猪小肠结构、空肠粘膜黏膜氨基酸受体和转运蛋白表达的影响。结果发现，谷氨酰胺能增加血浆中多种氨基酸的浓度，并且能促进空肠粘膜黏膜上谷氨酸代谢受体的表达。Wang 等[29]运用差异蛋白质组学技术揭示了补充氧化锌仔猪小肠组织中谷胱甘肽代谢与细胞凋亡的关系。,结果表明，

带格式的：字体：(国际) Times New Roman
带格式的
带格式的
带格式的：字体：(国际) Times New Roman
带格式的
带格式的：字体：(国际) Times New Roman
带格式的
带格式的：字体：(国际) Times New Roman
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的：字体：(国际) Times New Roman
带格式的
带格式的：字体：(国际) Times New Roman
带格式的
带格式的：字体：(国际) Times New Roman
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的：非上标/ 下标

补充氧化锌能提高断奶仔猪空肠的氧化还原状态和防止细胞凋亡，缓解断奶引发的肠道功能障碍。

肠道上皮细胞为肠道功能的最主要执行者，隐窝-绒毛轴是小肠上皮特有的结构和功能单位。隐窝-绒毛轴肠上皮细胞分化对于肠道应激后的损伤修复、肠道屏障以及肠道功能的正常行使具有非常重要的意义[30]。Xiong等[31]通过同位素标记相对和绝对定量（isobaric tags for relative and absolute quantitation,-iTRAQ）分析21日龄断奶仔猪和哺乳仔猪空肠隐窝-绒毛轴上皮细胞的蛋白质表达，发现断奶会使绒毛顶端和中部与TCA循环、β-氧化以及糖酵解有关的蛋白质的表达显著下调，影响能量代谢。Yang等[32]通过蛋白质组研究断奶仔猪空肠隐窝-绒毛轴顶端绒毛肠上皮细胞的发育变化，结果表明，能量代谢、高尔基囊泡运输、蛋白质氨基酸糖基化，、离子转运，、上皮细胞分化和代谢等相关蛋白质随着断奶而表达下降，而且这些变化可能受到哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）-信号通路的调节。

3 某些猪肠道疾病状态下猪肠道蛋白质表达变化

肠道是重要的消化和免疫器官，由于其结构的复杂性，易受到多种病原体的侵入[33]。而猪由于其器官在形状和生理上与人的相似性，被作为主要的模式生物用于很多人类相关疾病的研究[34]。

3.1 坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis of newborn,NEC)

NEC 坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis of newborn, NEC)是早产仔猪发生最严重的消化道并发症[35]。对患 NEC 猪的肠道进行差异蛋白质表达分析，有助于描述疾病的病理特征，并确定新的生物标志物和治疗靶点。Jiang 等[36]人对患 NEC 仔猪的小肠和结肠进行分析，，在坏死和正常的小肠中鉴定到 30 个特异性差异表达的蛋白质，在结肠中鉴定到 23 个差异表达的蛋白质种，其中组胺受体、肌动蛋白、球蛋白、免疫球蛋白和抗胰蛋白酶这 5 种蛋白质对小肠和结肠有相同的影响，，而 HSP A5 和 HSP 27 只在小肠中出现差异表达；；同时，参与抗氧化作用、血管生成、细胞骨架形成以及新陈代谢过程相关的蛋白质的表达均受到了影响。此外，Jiang 等[37]等利用蛋白质组学技术分析了 NEC 疾病中三 3 个关键的诱发因子(早产、肠道微生物和肠内营养)对肠道蛋白质的表达的影响情况，结果表明，早产、肠道微生物和肠内营养诱发仔猪 NEC 后鉴定到的差异蛋白质的数量不同，，其中肠道微生物定影响组织应激反应的相关的蛋白质的表达，而肠内营养则会影响与碳水化合物代谢相关的蛋

带格式的：字体：(国际) Times New Roman

带格式的：行距：固定值 25 磅

带格式的 ...

带格式的 ...

带格式的 ...

质的表达。Jiang 等[38]通过 2-DE 分析了早期进行肠内营养的仔猪胃肠道中的细胞动态反应过程，结果发现，在猪肠外营养和肠内营养组的肠道中共鉴定出 25 个差异表达蛋白质。抗增殖蛋白（PHB）和葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)表达 ~~GRP78~~ 的~~上调表达~~上调表明 NEC 导致激，而鸟苷二磷酸（GDP）分裂抑制剂 1(GDI1)和 GDP 分裂抑制剂 2（GDI2)表达的~~增加~~上表明 NEC 会影响细胞移动、肌动蛋白组装以及细胞流动性[34]。尽管 NEC 仔猪肠道差异蛋白质的表达分析为该疾病治疗提供了一定的指导，但我们仍需进一步寻找 NEC 仔猪组织或血浆中的特定标志蛋白质，以供早期 NEC 疾病识别。

3.2 ~~短肠综合症~~短肠综合征（short bowel syndrome,SBS）

新生仔猪 SBS ~~短肠综合症（short bowel syndrome, SBS）~~通常是为了预防 NEC~~，~~、肠道闭锁或肠无神经节细胞症，以及对肠道进行切除造成肠道长度减少所导致的症状。切除~~后的~~肠道特别是回肠后，肠上皮细胞会迅速增殖~~以及~~，营养物质吸收能力也会极大增强[38~~,9~~-40]。Stephens 等[41]~~人~~应用蛋白质组学分析了~~三~~3 组猪（75%小肠切除手术组、切除后接驳组以及对照组）肠道蛋白质的表达差异~~。~~，饲喂 6 周后猪回肠组织的蛋白质通过双向荧光差异凝胶电泳(2D-D IGE)~~2D-DIGE~~ 分离，MALDI-TOF-MS~~/MS~~ 鉴定。与对照组相比，2 个~~处理~~试验组~~间~~分别鉴定到 71 和 53 个差异蛋白质~~。~~，包括肝脏脂肪酸结合蛋白（L-FABP）~~，~~、回肠脂肪酸结合蛋白~~肠道脂肪酸结合蛋白和~~（IL-FABP~~FABP-6~~）在内的差异蛋白质被关注并进行了后续验证。结果发现，L-FABP 在 75%小肠切除手术组的表达升高，并伴随着绒毛面积以及隐窝绒毛轴上 L-FABP 阳性细胞数量的增加。该研究结果提示脂肪酸结合蛋白可能为 SBS 切除后~~后~~肠道适应过程的临床标记物寻找提供帮助[41]。

3.3 胎儿宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation,IUGR)

IUGR ~~胎儿宫内发育迟缓(IUGR)~~会导致小肠发育受损，从而影响营养物质的吸收[42]。研究表明，IUGR 仔猪影响小肠与胞内信号、氧化还原平衡~~、~~以及蛋白质合成和蛋白质水解有关蛋白质的表达[43]。Wang 等[44]研究了 IUGR 仔猪小肠~~黏~~粘膜蛋白质的动态变化~~。~~，结果发现，IUGR 仔猪和正常出生体重(NBW)仔猪之间有 56 个差异表达的蛋白质。~~-~~其中，与氧化应激和凋亡相关的蛋白质的表达升高，而与营养物质(包括葡萄糖、脂质、氨基酸、维生素和矿物质)消化、吸收以及代谢相关的蛋白质的表达下降。这些差异蛋白质可能是引起 IUGR 仔猪肠道生长阻滞、萎缩和功能障碍的主要原因。该研究揭示了 IUGR 对仔猪肠道发育的持

带格式的 ...

带格式的 ...

带格式的 ...

带格式的 ...

续性损害，为了解 IUGR 新生仔猪肠道代谢缺陷提供了理论依据，并可为改善仔猪的生长提供新策略。

4　小__结

目前，~~猪~~与应激~~与~~和疾病相关的猪肠道蛋白质组学分析已经获得了大量的信息，为后续进一步的研究奠定了基础，也为深入了解肠道结构功能、代谢调控、疾病发病机理提供了理论依据。但是，由于肠道应激或发病涉及到机体整体~~-~~、器官~~-~~、组织~~-~~、细胞~~-~~、分子等多个方面，且是个动态过程。因此，我们不能仅限于基因或蛋白质层次，还需对细胞或分子层面的结果进行“从下而上”或“从上而下”的细胞信号传导和基因调控网络及机体整体层面相互关系分析，才能最终确定动物营养生理变化规律。

参考文献：

[1] WILKINS M R,SANCHEZ J C,GOOLEY A A,et al.Progress with proteome projects:why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it[J].Biotechnology and Genetic Engineering Reviews,1996~~5~~,13(1):19–50.

[2] LENG F W.Opportunity and challenge:ten years of proteomics in China[J].Science China Life Sciences,2012,55(9):837–839.

[3] GARC~~I~~ÍA-CAMPA~~N~~ÑA A M,GÁMIZ-GRACIA L,BAEYENS W R G,et al.Derivatization of biomolecules for chemilumines cent detection in capillary electrophoresis[J].Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences,2003,793(1):49–74.

[4] BENDIXEN E,DANIELSEN M,LARSEN K,et al.Advances in porcine genomics and proteomics-a toolbox for developing the pig as a model organism for molecular biomedical research[J].Briefings in Functional Genomics,2010,9(3):208–219.

[5] BREWIS I A,BRENNAN P.Proteomics technologies for the global identification and quantification of proteins[J].Advances in Protein Chemistry and~~&~~ Structural Bioloy,2010,80:1–44.

[6] BLACKSTOCK W P,WEIR M P.Proteomics:quantitative and physical mapping of cellular proteins[J].Trends in Biotechnology,1999,17(3):121–127.

[7] PEARCE S C,SANZ-FERNANDEZ M V,HOLLIS J H,et al.Short-term exposure to heat stress

带格式的
带格式的
带格式的：字体：(国际) 宋体
带格式的
带格式的：字体：(国际) 宋体
带格式的
带格式的：字体：(国际) 宋体
带格式的
带格式的：字体：(国际) 宋体
带格式的
带格式的：字体：(国际) 宋体
带格式的
带格式的：字体：(国际) 宋体
带格式的
带格式的：字体：(国际) 宋体
带格式的
带格式的：字体：(国际) 宋体
带格式的
带格式的：字体：(国际) 宋体
带格式的：行距：固定值 25 磅
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的
带格式的：字体：(默认) Times New Roman，五号，字体颜色：自动设置，图案：清除
带格式的：字体：(默认) Times New Roman，五号，字体颜色：自动设置，图案：清除
带格式的：字体：(默认) Times New Roman，五号，字体颜色：自动设置，图案：清除
带格式的：字体：(默认) Times New Roman，五号，字体颜色：自动设置，图案：清除
带格式的
带格式的
带格式的

attenuates appetite and intestinal integrity in growing pigs[J].Journal of Animal Science,2014,92(12):5444–5454.

[8] STOLL B,HENRY J,REEDS P J,et al.Catabolism dominates the first-pass intestinal metabolism of dietary essential amino acids in milk protein-fed piglets[J].The Journal of Nutrition,1998,128(3):606–614.

[9] LIPPOLIS J D,REINHARDT T A.Centennial paper:proteomics in animal science[J].American Society of Animal Science,2008,86(9):2430–2441.

[10] CUI Y J,GU X H.Proteomic changes of the porcine small intestine in response to chronic heat stress[J].Journal of Molecular Endocrinology,2015,55(3):277–293.

[11] JOHNSON J S,SANZ FERNANDEZ M V,GUTIERREZ N A,et al.Effects of in utero heat stress on postnatal body composition in pigs: Ⅰ Ⅰ.Growing phase[J].Journal of Animal Science Article,2015,93(1):71–81.

[12] LIU F,YIN J,DU M,et al.Heat-stress-induced damage to porcine small intestinal epithelium associated with downregulation of epithelial growth factor signaling[J].Journal of Animal Science,2009,87(6):1941–1949.

[13] SPREEUWENBERG M A M,VERDONK J M A J,GASKINS H R,et al.Small intestine epithelial barrier function is compromised in pigs with low feed intake at weaning[J].The Journal of Nutrition,2001,131(5):1520–1527.

[14] PEARCE S C,LONERGAN S M, HUFF-LONERGAN EBAUMGARD L H,et al.Acute heat stress and reduced nutrient intake alter intestinal proteomic profile and gene expression in pigs[J].PLoS One,2015,10(11):e01430991–16.

[15] STEVENS C,HENDERSON P,NIMMO E R,et al.The intermediate filament protein,vimentin,is a regulator of NOD2 activity[J].Gut,2013,62(5):695–707.

[16] MARTINEZ-MEDINAMARGARITA MEDINA M,MORA A,BLANCO M,et al.Similarity adherent-invasive *Escherichia coli* and extraintestinal pathogenic *E.–coli* strains[J].Journal of Clinical Microbiology,2009,47(12):3968–3979.

[17] NAGUMO Y,HAN J,BELLILA A,et al.Cofilin mediates tight-junction opening by

redistributing actin and tight-junction proteins[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2008,377(3):921–925.

[18] PEARCE S C,MANI V,BODDICKER R L,et al.Heat stress reduces intestinal barrier integrity and favors intestinal glucose transport in growing pigs[J].PLoS One,2013,8(8):e70215.

[19] HEWITSON K S,LIEÉNARD B M R,MCDONOUGH M A,et al.Structural and mechanistic studies on the inhibition of the hypoxia-inducible transcription factor hydroxylases by tricarboxylic acid cycle intermediates[J].The Journal of Biological Chemistry,2007,282(5):3293–3301.

[20] LINDQUIST S,CRAIG E A.The heat-shock proteins[J].Annual Review of Genetics,1988,22(1):631–677.

[21] YU J,YIN P,LIU F H,et al.Effect of heat stress on the porcine small intestine:a morphological and gene expression study[J].Comparative Biochemistry and& Physiology Part A:;Molecular & Integrative Physiology,2010,156(1):119–128.

[22] LYKKESFELlDT J,SVENDSEN O.Oxidants and antioxidants in disease:oxidative stress in farm animals[J].The Veterinary Journal,2007,173(3):502–511.

[23] CRUZEN S M,PEARCE S C,BAUMGARD L H,et al.Proteomic changes to the sarcoplasmic fraction of predominantly red or white muscle following acute heat stress[J].Journal of Proteomics,2015,128:141–153.

[24] WOOD Z A,SCHROÖDER E,ROBIN HARRIS J,et al.Structure,mechanism and regulation of peroxiredoxins[J].Trends in Biochemical Sciences,2003,28(1):32–40.

[25] ZHENG L,KELLY C J,COLGAN S P.Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine.A Review in the Theme:cellular responses to hypoxia[J].American Journal of Physiology-Cell Physiology,2015,309(6):C350–C360.

[26] 陶新,徐子伟.断奶应激引发仔猪肠道损伤及重建机制研究进展[J].中国畜牧杂志,2012,48(15):75–789.

[27] REN M,LIU C,ZENG X F,et al.Amino acids modulates the intestinal proteome associated with immune and stress response in weaning pig[J].Molecular Biology

Reports,2014,41(6):3611–3620.

[28] LIN M,ZHANG B L,YU C N,et al.L-Glutamate supplementation improves small intestinal architecture and enhances the expressions of Jejunal mucosa amino acid receptors and transporters in weaning piglets[J].PLoS One,2014,9(11):e111950.

[29] WANG X Q,OU D Y,YIN J D,et al.Proteomic analysis reveals altered expression of proteins related to glutathione metabolism and apoptosis in the small intestine of zinc oxide-supplemented piglets[J].Amino Acids,2009,37(1):209–218.

[30] XIONG X,YANG H S,HU X H,et al.Differential proteome analysis along jejunal crypt-villus axis in piglets[J].Front Biosci (Landmark Ed)Frontiers in Bioscience,2016,21(2):P343–363.

[31] XIONG X,YANG H S,TAN B,et al.Differential expression of proteins involved in energy production along the crypt-villus axis in early-weaning pig small intestine[J].American Journal of Physiology-: Gastrointestinal and Liver Physiology,2015,309(4):G229-–G237.

[32] YANG H S,XIONG X,WANG X C,et al.Effects of weaning on intestinal upper villus epithelial cells of piglets[J].PLoS One,2016,11(3):e0150216.

[33] 王春阳,郭慧君.比较蛋白质组学研究技术的进展及其在动物胃肠道疾病研究中的应用前景[J].畜牧与兽医,2010,42(增刊):49–51.

[34] VERMA N,RETTENMEIER A W,SCHMITZ-SPANKE S.Recent advances in the use of *Sus scrofa* (pig) as a model system for proteomic studies[J].Proteomics,2011,11(4):776–793.

[35] OBLADEN M.Necrotizing enterocolitis-–150 years of fruitless search for the cause[J].Neonatology,2009,96(4):203–210.

[36] JIANG P P,SMITH B,QVIST N,et al.Intestinal proteome changes during infant necrotizing enterocolitis[J].Basic Science InvestigationPediatric Research,2013,73(3):268–2765.

[37] JIANG P P,SANGILD P T.Intestinal proteomics in pig models of necrotiszing enterocolitis,short bowel syndrome and intrauterine growth restriction[J].Proteomics-–Clinicnal Applications,2014,8(9/10):700–714.

[38] JIANG P P,SIGGERS J L A,NGAI H H Y,et al.The small intestine proteome is changed in preterm pigs developing necrotizing enterocolitis in response to formula feeding[J].The Journal of

~~Animal~~ Nutrition,2008,138(10):1895–1901.

[39] BARTHOLOME A L,ALBIN D M,BAKER D H,et al.Supplementation of total parenteral nutrition with butyrate acutely increases structural aspects of intestinal adaptation after an 80% jejunoileal resection in neonatal piglets[J].Journal of Parenteral and Enteral Nutrition,2004,28(4):210–222.

[40] HEEMSKERK V H,HEURN L W,FARLA P,et al.Effect of IGF-rich colostrum on bowel adaptation in neonatal piglets with short bowel syndrome[J].Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition,2002,34(1):47–51.

[41] STEPHENS A N,PEREIRA-FANTINI P M,WILSON G,et al.Proteomic analysis of the intestinal adaptation response reveals altered expression of fatty acid binding proteins following massive small bowel resection[J].Journal of Proteome Researche,2010,9(3):1437–1449.

[42] JIANG P ~~PHANG P~~,SANGILD P T,SIT W H,et al.Temporal proteomic analysis of intestine developing necrotizing enterocolitis following enteral formula feeding to preterm pigs[J].Journal of Proteome Research,2009~~8~~,8(1):72–81.

[43] WANG J J,CHEN L X,LI D F,et al.Intrauterine growth restriction affects the proteomes of the small intestine,liver,and skeletal muscle in newborn pigs[J].The Journal of Nutrition,2008,138(1):60–66.

[44] WANG X Q,WU W Z,LIN G,et al.Temporal proteomic analysis reveals continuous impairment of intestinal development in neonatal piglets with intrauterine growth restriction[J].Journal of Proteome Research,2010,9(2):924–935.

Research Advances ~~On~~ on Intestinal Differential Protein Expression of Pigs Under ~~Intestinal~~ Stress ~~And~~ and Some Diseases ~~By Proteomics Technology~~

~~LV~~ LYU Dinghong[1,2] XIONG Xia[2*] WANG Xiaocheng[2] YANG Huansheng[1] LI Jianzhong[1] YIN Yulong[1,2*]

(1. *College of Life Sciences, Hunan Normal University, Laboratory of Animal Nutrition and Human Health, Changsha* 410006, *China*; 2. *Key Laboratory of Agro-Ecological Processes in Subtropical Region, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha*

410125, *China*)

Abstract: Gut is the major organ of nutrient digestion and absorption and also the body's largest immune organ. Proteins are main executors in the life processes, and the change of the intestinal functions is usually accompanied by the change of protein expression, modification or stability. In recent years, with the rapid development of proteomics technology, proteomics has been widely used in the field of animal science. This paper mainly focused on the research advances on intestinal differential protein expression of pigs under intestinal stress and some diseases by proteomics technology.

Key words: pigs; proteome; intestinal intestine; stress; diseases

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

带格式的

*Corresponding authors: XIONG Xia, associate professor, E-mail: xx@isa.ac.cn; YIN Yulong, academician, E-mail: yinyulong@ isa.ac.cn（责任编辑　菅景颖）

带格式的: 字体: (默认) Times New Roman, 五号, 字体颜色: 自动设置, 图案: 清除